

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **01029941 A.**(43) Date of publication of application: **31.01.89**

(51) Int. Cl.

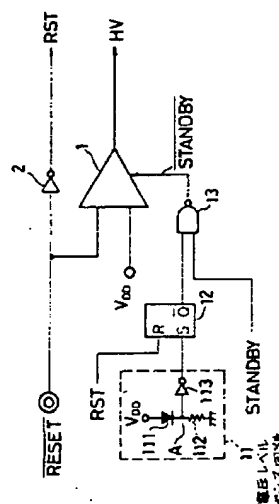
G06F 11/22
G06F 15/06
(21) Application number: **62185917**(71) Applicant: **NEC CORP**(22) Date of filing: **24.07.87**(72) Inventor: **FUJIWARA HISASHI**(54) **INPUT CIRCUIT**

COPYRIGHT: (C)1989,JPO&Japio

(57) Abstract:

PURPOSE: To surely set the specific mode such as a test mode, etc., by setting a high voltage detection circuit at an operating state in spite of the logic level of an inputted standby mode signal when the leading edge of a power source is detected.

CONSTITUTION: A voltage level sense circuit 11 which generates a one-shot pulse only at the time of leading edge of the power source VDD, a flip-flop 12 which sets the output of the voltage level sense circuit 11 as S input and the output signal RST of an inverter 2 as R input, and a NAND circuit 13 which sets the inverse output of a control signal STANDBY and the flip-flop 12 as input and outputs a signal, the inverse of STANDBY to the high voltage detection circuit 1 are provided. Therefore, it is possible to operate the high voltage circuit without initializing the standby mode signal by effective reset input at the time of applying the power source, and to make specific control for a timing to impress a high voltage on a reset input terminal unnecessary.



ST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-29941

(43) 公開日 平成10年(1998) 2月3日

| (51) Int.Cl. ⁴ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|---------------------------|-------|--------|----------------|--------|
| A 6 1 K 31/525 | A E D | | A 6 1 K 31/525 | A E D |
| 9/08 | | | 9/08 | F |
| 31/675 | A D D | | 31/675 | A D D |
| 31/70 | A G Z | | 31/70 | A G Z |
| 47/16 | | | 47/16 | G |

審査請求 未請求 請求項の数 7 F D (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-91352

(22) 出願日 平成9年(1997) 3月27日

(31) 優先権主張番号 特願平8-78698

(32) 優先日 平8(1996) 4月1日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000000217

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4丁目6番10号

(72) 発明者 荒木 誠一

茨城県土浦市永国1126-9

(72) 発明者 鈴木 健

茨城県つくば市松代1-30-2

(72) 発明者 渡辺 直彰

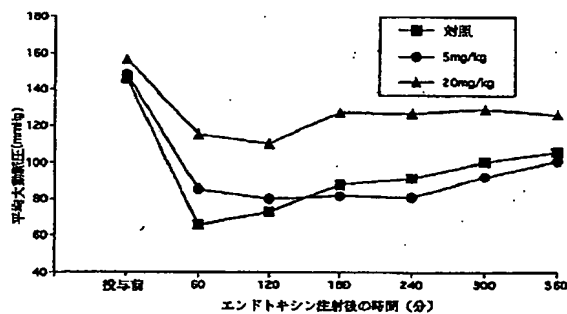
茨城県つくば市小野川7-27

(74) 代理人 弁理士 高木 六郎 (外1名)

(54) 【発明の名称】 ビタミンB₂含有医薬

(57) 【要約】

【課題】 トキシンショック予防治療剤を提供する。

【解決手段】 ビタミンB₂を含有するトキシンショック予防治療剤。ビタミンB₂は、リボフラビン、リン酸リボフラビンナトリウム、フラビンモノヌクレオチド及び/又はフラビンアデニンヌクレオチドである。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ビタミンB₂を含有するトキシンショック予防治療剤。

【請求項2】 ビタミンB₂が、リボフラビン、リン酸リボフラビンナトリウム、フラビンモノヌクレオチド及びフラビンアデニンジヌクレオチドである請求項1記載のトキシンショック予防治療剤。

【請求項3】 トキシンが細菌由来トキシンである請求項1記載のトキシンショック予防治療剤。

【請求項4】 細菌由来トキシンが菌体内トキシン又は菌体外トキシンである請求項3記載のトキシンショック予防治療剤。

【請求項5】 ビタミンB₂を注射剤、錠剤、顆粒剤、散剤又はカプセル剤の形態とする請求項1記載のトキシンショック予防治療剤。

【請求項6】 リボフラビンを、溶解補助剤、界面活性剤又はレシチンによって注射剤とする請求項1記載のトキシンショック予防治療剤。

【請求項7】 溶解補助剤がニコチン酸アミドである請求項6記載のトキシンショック予防治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ビタミンB₂を含有するトキシンショック予防治療剤に関する。更に詳しくは、本発明はビタミンB₂を含有する細菌由来のトキシンショック予防治療剤に関する。

【0002】

【従来技術】ビタミンB₂は、リボフラビン及びその誘導体の別名であり、天然には肝臓、ビール酵母、牛乳、肉、卵、緑色野菜等に多く含まれる物質である。薬物としては口角炎、口唇炎、舌炎、急・慢性湿疹、脂漏性湿疹、ペラグラ等の疾患の予防治療剤として用いられる。ビタミンB₂は生体内では結合型すなわち、フラビンモノヌクレオチド(FMN)、フラビンアデニンジヌクレオチド(FAD)の形で存在し、フラビン蛋白質又はフラビン酵素と呼ばれる酸化還元酵素の補欠分子族として機能し、糖、脂質、アミノ酸の酸化的分解やミトコンドリアやミクロソームの電子伝達において中心的役割を果たしている。また、近年、免疫賦活・感染防御剤としての作用も見いだされている(特開平5-201864号公報)。

【0003】トキシン(毒素)はヒトや動物に対して毒性を有し、かつ抗原性をもつ物質のことである。その起源に由来して、動物由来毒素、植物由来毒素及び細菌由来毒素(菌体内毒素(エンドトキシン)、菌体外毒素(エンテロトキシン))に分類される。腸内細菌の菌体抗原、すなわちO抗原(O特異多糖抗原)はエンドトキシン(内毒素、菌体内毒素)と呼ばれ、細菌の細胞壁の一部を構成する高分子毒性物質であって、多糖体と、脂質と、タンパク質との複合体である。しかして、菌が動物体内で分解したとき、遊離し、ショックすなわち、エ

ンドトキシンショックを示す。換言すれば、エンドトキシンショックは大腸菌、変型菌、緑膿菌などの菌体内毒素(エンドトキシン)を産生するグラム陰性桿菌の感染によって起こるショック状態を意味する。そして、病状が進行すると、低循環状態に移行し、DIC(Disseminated Intravascular Coagulation、播種性血管内血液凝固症候群)を併発しやすい。一方、細菌の産生する毒素のうち、菌体外に遊出する毒素は菌体外毒素(エンテロトキシン)と呼ばれる。菌体外毒素(外毒素)は、高分子タンパク質で熱に不安定であり、毒性が極めて強い。

【0004】エンドトキシンショックの治療は、感染源の手術的除去をまず行い、感染菌に感受性を有する抗生物質または広範囲抗菌スペクトルを有する抗生物質を投与方法がまずとられる。また、近年、抗エンドトキシン作用を有する化合物の開発も盛んに行われ、例えば、特開昭60-158172号公報、特開昭61-293954号公報、特開昭60-243047号公報、特開平2-131467号公報等として開示されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】従来の治療は、感染した菌に有効な抗生物質を探索するのに多大な時間と労力を要した。また、抗エンドトキシン作用を有する薬剤はその安全性及び効果の面から十分ではなく、更に有効な薬剤及びエンドトキシンとエンテロトキシンとの両者に有効な薬剤の開発が求められている。

【0006】本発明者は、上記問題点を解決するため鋭意検討した結果、以下に示す手段により問題を解決できることを見出し本発明を完成した。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明は、ビタミンB₂を含有するトキシンショック予防治療剤である。更に詳しくはビタミンB₂を含有する細菌由来のトキシンショック予防治療剤である。

【0008】本発明にかかるビタミンB₂とは、リボフラビン、リン酸リボフラビンナトリウム、フラビンモノヌクレオチド(FMN)またはフラビンアデニンジヌクレオチド(FAD)である。本発明においてビタミンB₂の投与量は、体重1kgあたり、0.1mgから100mgであり、好ましくは0.5mgから50mgであり、より好ましくは1mgから25mgである。ビタミンB₂の投与方法は、特に限定されないが、重篤なショック状態の場合は注射剤として投与することが好ましく、症状が軽い場合は経口又は直腸からも投与できる。

【0009】ビタミンB₂は、投与による過剰症は知られておらず、非常に安全性の高いビタミンである。

【0010】

【発明の実施の形態】本発明にかかるビタミンB₂を注射剤、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等とするには従来用いられる技術により製造することができる。しかし

て、本発明にかかるビタミンB₂のうち、リボフラビンを注射剤とするには、リボフラビンが水に難溶性であるため、ニコチン酸アミド等の溶解補助剤、合成界面活性剤又はレシチン等を用いて注射剤とする必要がある。

【0011】本発明は、トキシンショック予防治療剤であるが、トキシンショックにより誘発されるDICの予防治療剤としても有効である。DICとは播種性血管内血液凝固症候群若しくは広汎性血液凝固症候群とも呼ばれ、感染症などの基礎疾患を背景に、組織トロンボプラスチンの血中への放出や、血管内皮障害などによる凝固系の活性化をトリガーとして起こり、全身性に微小血栓が多発し、臓器障害を起こすとともに、線溶系の活性化が亢進され、顕著な出血傾向を示す疾患である。また、本発明の予防治療剤は、グラム陰性菌によるエンドトキシンショックだけではなく、グラム陽性菌によるエンテロトキシンショックにも有効である。

【0012】

【発明の効果】本発明にかかるビタミンB₂を含有するトキシンショック予防治療剤の作用機序は明らかではない。トキシンショックは、生体内でインターロイキン1、インターロイキン6及び腫瘍壊死因子(TNF)などが過剰に放出され、ショック死に至るとされている。トキシン投与後に産生される血清中の過剰な腫瘍壊死因子産生は、ビタミンB₂の投与によって抑制されることから、ビタミンB₂は、これらサイトカイン(cytokine、細胞間*

*の情報の伝達を担う蛋白性の化学物質)が過剰に放出されるのを抑制することが示唆される。

【0013】

【実施例】以下に本発明にかかるエンドトキシンショック予防治療剤及びエンテロトキシンショック予防治療剤の効果を実施例によって詳細に説明する。ただし、本発明はこれらの実施例のみに限定されない。

【0014】実施例1

動物としてはSLC:ICR 雄性マウスを用いた。エンドトキシンとしては、大腸菌*Escherichia coli*血清型0127-B8由来リボポリサッカライド(シグマ社製:以下LPSと称す)を使用し、注射用生理食塩水に溶解して使用した。また、ビタミンB₂としては、リン酸リボフラビンナトリウムを用い、注射用蒸留水に溶解後、0.22μmのフィルターにより滅菌濾過して5w/v%の注射液を得た(以下本試料と称する)。対照試料として注射用蒸留水を用いた。

【0015】マウスにエンドトキシンの50mg/kgの接種を本試料又は対照試料の投与前24時間及び投与と同時に並びに投与後にそれぞれ静脈内投与した。そして、投与4日後の生存率を測定した。効果は χ^2 検定により統計学的に比較した。それらの結果を、表1及び表2に示した。

【0016】

【表1】

表1

| 試料及び投与量 | 試料投与時間(hr) | 生存率(%) |
|-------------------------------|------------------|------------|
| 対照(生理食塩水 0.2ml) | -24, 0, 3, 6, 24 | 2/10(20) |
| ビタミン B ₂ 1.25mg/kg | -24, 0, 3, 6, 24 | 4/10(40) |
| ビタミン B ₂ 2.5mg/kg | -24, 0, 3, 6, 24 | 6/10(60) |
| ビタミン B ₂ 5mg/kg | -24, 0, 3, 6, 24 | 7/10(70)* |
| ビタミン B ₂ 10mg/kg | -24, 0, 3, 6, 24 | 7/10(70)* |
| ビタミン B ₂ 20mg/kg | -24, 0, 3, 6, 24 | 9/10(90)** |

* : P<0.05

** : P<0.01

【0017】

【表2】

表2

| 試料及び投与量 | 試料投与時間 (hr) | 生存率 (%) |
|------------------------------|-------------|------------|
| 対照 (生理食塩水 0.2ml) | -24, 6 | 2/10(20) |
| ビタミン B ₂ 0.5mg/kg | -24 | 4/10(40) |
| ビタミン B ₂ 5mg/kg | -24 | 4/10(40) |
| ビタミン B ₂ 50mg/kg | -24 | 6/10(60) |
| ビタミン B ₂ 0.5mg/kg | 6 | 5/10(50) |
| ビタミン B ₂ 5mg/kg | 6 | 6/10(60) |
| ビタミン B ₂ 50mg/kg | 6 | 7/10(70)* |
| ビタミン B ₂ 0.5mg/kg | -24, 6 | 5/10(50) |
| ビタミン B ₂ 5mg/kg | -24, 6 | 7/10(70)* |
| ビタミン B ₂ 50mg/kg | -24, 6 | 8/10(80)** |

* : P<0.05

** : P<0.01

【0018】表1より、本試料の1.25, 2.5, 5, 10, 20 mg/kg の各投与量をLPS 投与24時間前、同時、3時間、6時間及び24時間後に投与すると、対照群の生存率が20%であるのに対し、本試料を投与するといずれの投与量も生存率の上昇を示した。特に、5,10及び20mg/kg の投与では、有意な生存率の上昇を示し、顕著な強いエンドトキシンショック予防効果が認められた。

【0019】また、表2より、本試料の0.5, 5, 50mg/kg の各投与量をLPS 投与24時間前又は6時間後に投与すると、対照群の生存率20%に対し、いずれの投与量及び投与タイミングでも高い生存率を示した。特に、LPS 投与6時間後の本試料50mg/kg 投与においても有意な生存率の上昇を示したことから、本発明にかかる試料がエンドトキシンショックに対して治療効果を有することが明らかである。

【0020】実施例2

硫酸アトロピン(0.05 mg/kg, i.m.)、ペントバルビタールNa(25mg/kg, i.v.)にて全身麻酔を行い、臭化バンクロニウム(0.2mg/kg, i.v.)を投与した後、調節呼吸下で実験を行った。供試犬は、ビーグル犬(15頭)を薬剤投与量により3群に分け用いた。実験は、供試犬に対して大動脈、肺動脈及び左心室内にカテーテルを留置した後、循環動脈が安定した段階でエンドトキシン投与前値の測定を行い、引き続きエンドトキシンを0.1mg/kg/hr の速度で持続点滴投与を6時間行いエンドトキシンショックモデルを作成した。治療I群(5頭)には、エンドトキシン投与開始直前及び開始後180分にビタミンB₂ 5mg/kg を静脈内投与した。治療II群(5頭)には、エンドトキシン投与開始24時間前、直前及び開始後18

0分にビタミンB₂ 20mg/kgを静脈内投与した。対照群(5頭)には、同量の生理食塩水(コントロール)を投与した。測定は、エンドトキシン投与開始後360分まで行った。

【0021】ビタミンB₂ 投与による平均大動脈圧の変化、心拍出量(心臓から排出される血液の量)の変化、心拍数(心臓の鼓動数)の変化及び平均肺動脈圧の変化を、それぞれ、図1、図2、図3及び図4に示す。

【0022】これら図1～図4からビタミンB₂ 20mg/kg 投与により、エンドトキシンショック時の循環動態例えば平均大動脈圧、心拍出量などを有意に改善することが認められ、エンドトキシンショック時の予防治療薬としての有効性が示された。

【0023】実施例3

供試動物としてslc:ICR雄マウス(5～6週令、体重28～32g)を日本エスエルシー(株)より購入し、馴化後使用した。マウスを一群10匹用い、生理食塩水で溶解させたリン酸リボフラビンナトリウム(B₂Na)を20mg/kgの割合で、黄色ブドウ球菌由来エンテロトキシン(SEB)の接種24時間前、接種直後および3時間後の3回静注投与した。一方、対照群として、生理食塩水を同容量投与した。SEB(30μg/マウス)は、D-ガラクトサミン(40mg/マウス)と混合して腹腔内に接種した。接種後4日後の生存率を測定することによって、B₂Naのトキシンショックに対する防御効果を判定した。その結果を表3に示した。

【0024】

【表3】

表3

| 試料及び投与量 | 試料投与時間 (hr) | 生存率 (%) |
|-----------------------------|-------------|-------------|
| 対照 (生理食塩水 0.2ml) | -24, 0, 3 | 1/10 (10) |
| B ₂ Na (20mg/kg) | -24, 0, 3 | 8/10 (80)** |

** P<0.01

【0025】表3より、黄色ブドウ球菌由来エンテロトキシンによるショック死に対して、対照群の生存率が10%に対し、B₂ Naの投与 (20mg/kg)では、80%と有意な生存率の上昇が認められた。このことからB₂ Naはグラム陽性菌である黄色ブドウ球菌のエンテロトキシンショックに対しても防御効果を示すことが認められた。

【図面の簡単な説明】

【図1】ビタミンB₂投与による平均大動脈圧の変化を示*

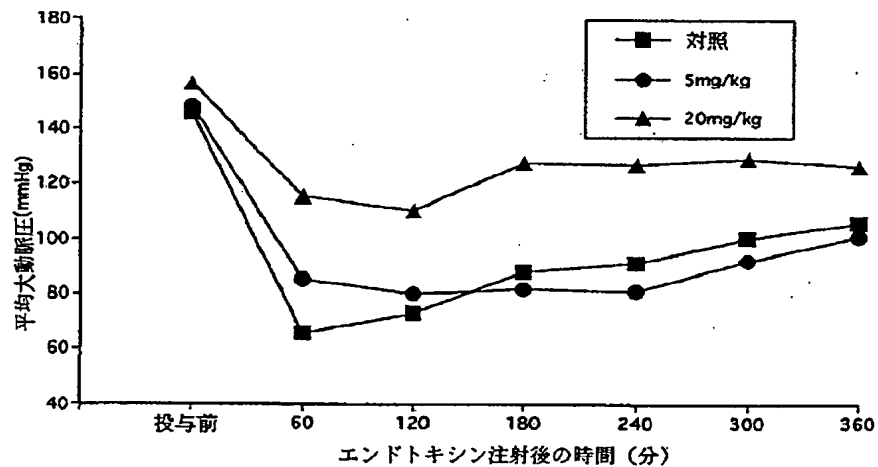
10*すグラフ図である。

【図2】ビタミンB₂投与による心拍出量の変化を示すグラフ図である。

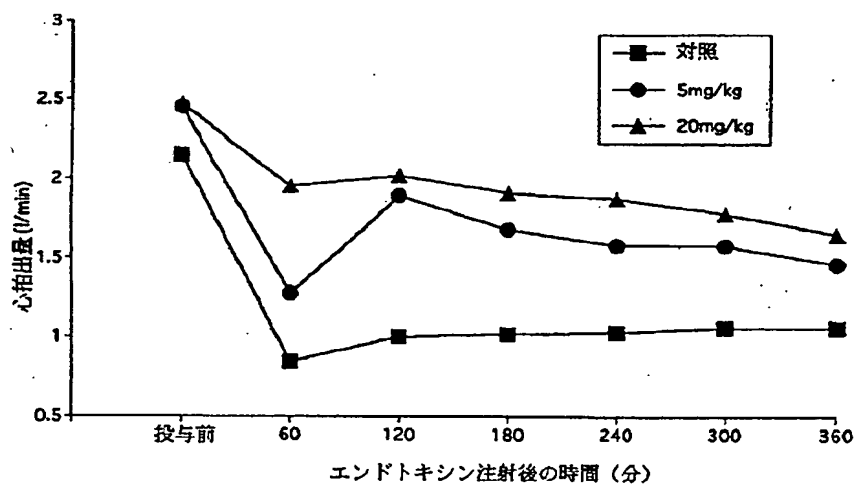
【図3】ビタミンB₂投与による心拍数の変化を示すグラフ図である。

【図4】ビタミンB₂投与による平均肺動脈圧の変化を示すグラフ図である。

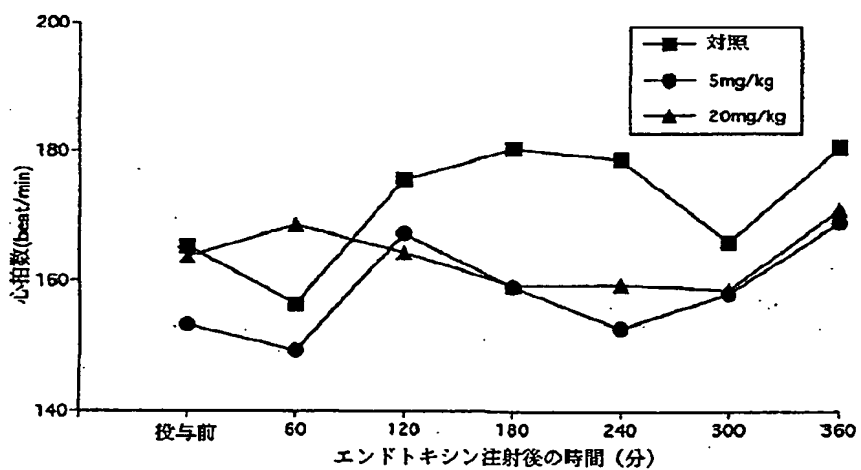
【図1】



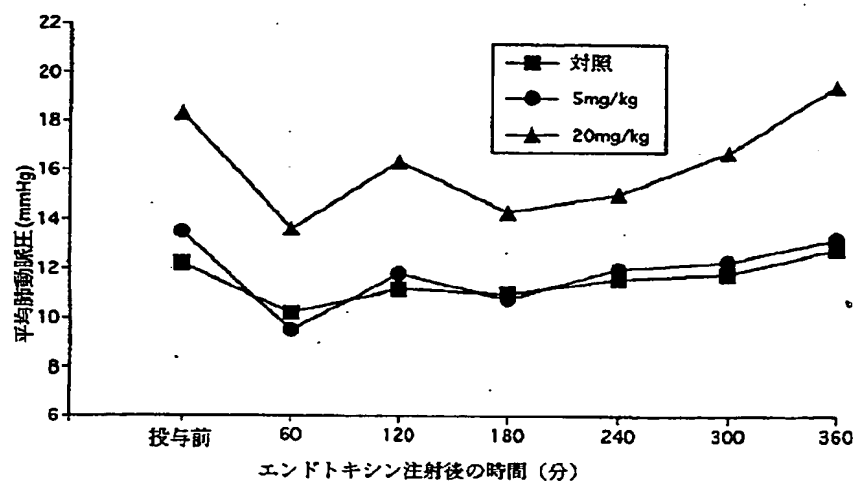
【図2】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶
 // C 0 7 D 487/04
 C 0 7 H 19/207

識別記号
 1 4 7

庁内整理番号

F I
 C 0 7 D 487/04
 C 0 7 H 19/207

1 4 7

技術表示箇所

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.